

## УТВЕРЖДАЮ

И.о. директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» (ФГБНУ НИИ фармакологии имени В.В. Закусова), доктор медицинских наук, профессор, член корреспондент РАН



Дурнев А.Д.

«18» мая 2021 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» (ФГБНУ НИИ фармакологии имени В.В. Закусова) на диссертационную работу Кошелевой Татьяны Михайловны на тему «Разработка быстрорастворимых лекарственных препаратов, содержащих твёрдые дисперсии индометацина», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности: 14.04.01 – Технология получения лекарств в Диссертационный совет ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

### Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Кошелевой Т.М. посвящена разработке состава и технологии быстрорастворимых лекарственных препаратов (ЛП), содержащих твердые дисперсии (ТД) индометацина.

Быстрорастворимые, в том числе шипучие, лекарственные формы (ЛФ) в фармации показали широкое распространение в конце XX века, в связи с общим ростом номенклатуры активных фармацевтических субстанций (АФС), разрешенных к медицинскому применению, а также с преимуществами данных ЛФ (порошки, гранулы и таблетки). К

преимуществам шипучих порошков, гранул и таблеток относятся: удобство и компактность хранения, возможность совмещения взаимодействующих компонентов, быстрое приготовление раствора при наружном и внутреннем применении; прием АФС в растворенном виде или в мелкодисперсном состоянии, обеспечивающем скорость, полноту всасывания, уменьшение раздражающего действия по сравнению с таковыми для внутреннего применения.

К числу наиболее востребованных и широко применяемых в медицине благодаря сочетанию противовоспалительных, анальгетических, жаропонижающих свойств относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Одним из типичных представителей и наиболее активных НПВП является индометацин.

Индометацин имеет широкое применение в качестве самостоятельного ЛП, а также входит в состав комбинированных препаратов (Троксиметацин, Индовазин). Твердые ЛФ индометацина могут использоваться как для внутреннего (таблетки, покрытые оболочкой; таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой и таблетки пролонгированного действия), так и для наружного применения (мазь, гель, глазные капли, суппозитории). Шипучие ЛФ индометацина отсутствуют на современном российском фармацевтическом рынке, а за рубежом представлены комбинированным препаратом Дифметре (с кофеином и прохлорперазином). Тем не менее, они являются весьма перспективными с точки зрения снижения побочных эффектов и удобства применения, особенно для пожилых пациентов. Наиболее существенными факторами, ограничивающими применение индометацина в терапии являются наличие выраженных побочных эффектов и низкая растворимость в воде, что делает особенно важным разработку ЛФ, направленных на решение данных проблем. Низкая растворимость АФС в значительной мере может снижать терапевтический эффект. Данное обстоятельство также может вызывать различные трудности при

изготовлении его ЛФ, требующих быстрого растворения, содержащегося в них АФС.

В последнее время в процессе совершенствования технологии ЛФ, особое внимание уделяется получению и изучению свойств ТД. Термин ТД описывает би- или многокомпонентные системы, состоящие из АФС и носителя, представляющие высоко диспергированную твердую фазу АФС или молекулярно-дисперсные твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя. В качестве носителя часто используются различные полимеры или их комбинации. Получение ТД может быть связано с целью оптимизации высвобождения АФС из ЛФ, а также с целью улучшения растворимости малорастворимых АФС.

Таким образом, разработка технологии быстрорастворимых ЛФ с применением ТД индометацина представляется актуальной задачей фармацевтической науки и практики.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематикой и планом научных исследований ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) «Разработка современных технологий подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием на основе достижений медико-биологических исследований». Номер государственной регистрации 01.2.006.06352.

### **Новизна исследования и полученных результатов**

Быстрорастворимые ЛФ индометацина не зарегистрированы на сегодняшний день на российском фармацевтическом рынке.

Новизна полученных результатов подтверждена заявкой РФ на изобретение «Быстрорастворимая лекарственная форма индометацина и способ ее получения (варианты)» № 2020142147 от 21.12.2020 г.

В данной работе *впервые* научно обоснованы и экспериментально разработаны оптимальные в технологическом отношении составы быстрорастворимых шипучих гранул и таблеток индометацина. Непосредственно разработана технология получения вышеуказанных ЛФ на основе ТД индометацина и вспомогательных веществ (ВВ), а также проведен комплекс исследований, посвященных стандартизации полученных составов.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Доказана и экспериментально обоснована возможность введения ТД малорастворимого АФС индометацина с полимерным носителем (в качестве эквивалента субстанции с улучшенными биофармацевтическими свойствами) в такие ЛФ, как быстрорастворимые таблетки и гранулы. Разработанная технология является успешным продолжением развиваемого в нашей стране перспективного научно-практического направления – ТД в медицине и фармации.

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Личный вклад автора**

Автор диссертации непосредственно принимал участие на всех этапах осуществления работы, включая постановку целей и задач исследования; формирование основной траектории исследования; планирование и реализацию экспериментов; обработку экспериментальных данных, их систематизацию и обобщение; формулировку общих выводов; написание публикаций по выполненной работе и внедрение результатов исследования.

Диссертант лично участвовал во всех этапах исследования по разработке состава и технологии изготовления шипучих таблеток и гранул индометацина, содержащих его ТД.

Кошелевой Т.М. принадлежит ведущая роль в написании заявки РФ на изобретение и публикаций по теме диссертации, в которых подробно излагаются задачи и полученные результаты эксперимента. Заслугой автора является внедрение результатов экспериментальных исследований в учебный процесс на кафедре аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Сеченовского Университета. Все главы диссертации и автореферат являются личным трудом автора.

#### **Рекомендации по практическому использованию результатов и выводов диссертационного исследования**

Методики получения ТД индометацина с полимерными носителями для изготовления ЛП с улучшенными биофармацевтическими характеристиками могут быть использованы в учебном процессе высших учебных медицинских и фармацевтических заведений по дисциплине «Фармацевтическая технология».

Полученные в процессе работы данные и сформулированные Кошелевой Т.М. выводы могут служить основой для дальнейших исследований в данной области сотрудниками медицинских и фармацевтических научно-исследовательских институтов.

Полученные автором результаты имеют большое значение для фармацевтической науки и практики, могут быть использованы и внедрены на фармацевтических предприятиях в случае выпуска данных твердых быстрорастворимых ЛФ.

Результаты диссертации также могут быть использованы технологами, работающими в сфере разработки инновационных ЛФ.

## **Публикации по теме исследования**

Результаты экспериментальных исследований отражены в 8 работах, включающих 4 статьи в изданиях, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов», рекомендуемых ВАК РФ, из них 2 статьи в научных изданиях, индексируемых в Scopus. Автором подана заявка РФ на изобретение № 2020142147 от 21.12.2020 г. «Быстрорастворимая лекарственная форма индометацина и способ ее получения (варианты)».

## **Содержание диссертации и ее завершенность**

Диссертационная работа Кошелевой Т.М. построена традиционно и изложена на 161 странице компьютерного текста, включает 23 рисунка и 14 таблиц. Она состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части (главы 2-4), общих выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 134 источника, из них 88 иностранных, приложений.

*Во введении* обоснована актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы.

*В обзоре литературы* (глава 1) охарактеризованы теоретические основы биофармации и факторы, влияющие на биодоступность. Рассмотрены пути повышения растворимости и подробно описаны возможности метода ТД. Приведены классификация и технология получения твердых дисперсных систем, а также полимеры-носители, способы получения и исследования ТД. Автор приводит характеристику группы НПВС, обосновывая выбор в качестве объекта исследования – индометацина – одного из наиболее активных препаратов группы, характеризующегося малой растворимостью в воде. Описан ассортимент ЛП на основе индометацина, а также содержащих его ЛФ с повышенной растворимостью. Охарактеризованы преимущества, ассортимент и технология получения быстрорастворимых ЛФ.

*В экспериментальной части* (глава 2) раскрываются материалы и методы, приводятся объекты исследования: АФС (индометацин) и полимеры – носители ТД, а также перечень вспомогательных веществ. В методах рассматриваются приготовление ТД, микронизированных образцов, изучение растворимости и кинетики растворения, определение концентрации индометацина в изучаемых растворах методом УФ-спектрофотометрии, рентгеновская порошковая дифрактометрия, микрокристаллоскопический анализ, определение рН растворов, изучение оптических свойств (явления рассеивания света) растворов индометацина и его ТД, гранулирование спиртовым раствором. Описаны методики определения физико-химических свойств и технологических характеристик гранулятов, определения содержания индометацина в разработанных твёрдых ЛФ – гранулятах и таблетках, физико-химических свойств и технологических характеристик гранулята: фракционного состава, насыпного объема и насыпной плотности, сыпучести, угла естественного откоса, остаточной влажности. Далее приводится определение физико-химических свойств и технологических характеристик таблеток: механической прочности таблеток на сжатие, прочности таблеток на истирание, средней массы таблеток, распадаемости. Описывается изучение стабильности полученных ЛФ и определение их сроков годности. Приводятся методы статистической обработки.

*В главе 3* приведены результаты изучения влияния ТД и технологии её получения на растворимость индометацина, охарактеризованы механизмы изменения растворимости из ТД. Выбран оптимальный полимерный носитель – ПВП для получения ТД, при котором максимально повышается растворимость индометацина (в 6 раз). Среди ПЭГ различных молекулярных масс наибольший рост растворимости (в 2,2 раза) установлен в случае ПЭГ-1500.

На основании изучения влияния технологии ТД на растворимость и скорость растворения АФС соискатель делает вывод, что наиболее

рациональной для дальнейшего введения в лекарственную форму является технология включающая:

- выбор в качестве полимерного носителя ПВП-10000;
- соотношение индометацин:ПВП равное 1:2 по массе;
- использование при получении ТД в качестве растворителя спирта этилового 95%;
- получение ТД методом «удаления растворителя» при температуре  $75\pm 2^\circ\text{C}$  (водяная баня).

Соискатель выявляет механизмы изменения растворимости и скорости растворения АФС из ТД, основываясь на результатах рентгенофазового анализа, микрокристаллоскопии, изучения рассеяния света в водных растворах индометацина. Учитывая тот факт, что переход АФС в раствор в виде коллоидной структуры, стабилизированной молекулами полимера, способен влиять на характер высвобождения АФС, сделаны следующие выводы:

- получение ТД на основе полимерного носителя позволяет снизить или полностью устранить кристалличность АФС, способствуя его переходу в аморфное состояние;
- полученные ТД представляют собой твердые растворы АФС в полимерном носителе, что будучи физическим взаимодействием, не влияет на химическую структуру индометацина;
- опалесценция и «конус Фарадея-Тиндаля» в растворах ТД индометацина, подтверждают предположение о коллоидно-дисперсном состоянии индометацина в воде при растворении из ТД.

*Глава 4* посвящена описанию разработки состава и технологии быстрорастворимых ЛФ, содержащих ТД индометацина. В качестве основного компонента шипучей пары использовался карбонат или гидрокарбонат натрия, а в качестве кислотного – винная, яблочная или лимонная кислоты. Для получения шипучих гранул выбран метод отдельного влажного гранулирования, при котором к качеству

гранулирующей жидкости выступает спиртовой раствор компонентов ТД - индометацина и ПВП, что позволяет одновременно получать ТД и гранулят в рамках продуктового контейнера установки для грануляции. Изучены качество и стабильность полученных ЛФ.

Завершают работу общие выводы, список сокращений и условных обозначений, список цитируемой литературы и приложения с иллюстративным материалом.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Проведенное автором исследование имеет существенное значение для фармацевтической науки и медицинской практики. Работа написана стилистически грамотным научным языком. Научные положения, выводы и заключения вытекают из представленных автором экспериментальных данных и теоретических положений. Диссертантом четко сформулированы и профессионально грамотно решены все поставленные в диссертационной работе задачи, убедительно и достоверно изложены полученные результаты. Выводы соответствуют цели и задачам исследования.

Однако при общей положительной оценке диссертационной работы, при ее рассмотрении возникли следующие вопросы и замечания:

- технологию получения твёрдых дисперсных систем индометацина, приведенной в подраздел 2.2.1., а также «Получение гранулятов» подраздел 2.2.2. невозможно воспроизвести, т.к. соискатель не приводит ни в одном разделе диссертации фактические загрузки, что не позволяет оценить размер лабораторной партии;

- раздел 3.1. Изучение высвобождения индометацина из твёрдых дисперсий сразу начинается с вывода «Данные, полученные экспериментально, подтверждают...», а затем следует описание результатов исследования. Отсутствуют данные по навеске ТД, взятой для исследования растворения;

- на с. 70 в разделе «Расчёт насыпной плотности до и после уплотнения» соискатель приводит формулу для расчета коэффициента уплотняемости, но называет ее коэффициентом прессуемости, что было бы верно при прессовании состава;

- в выводах к главе 3. соискатель отмечает, «что ключевое воздействие на процесс растворения оказывает технология получения ТД» но применялась только одна - метод «удаления растворителя»;

- следует раскрыть, как достигалась такое точное содержание АФС в гранулах на установке для грануляции в «кипящем слое» «Mycrolab» (BOSH, Германия), путем распыления спиртового раствора АФС с ПВП;

- требует пояснения выбранная масса таблеток 4,192, 3,917, 1,311 г. Как проводилась апробация технологии в условиях ОАО Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко, о чем свидетельствуют материалы Приложения И;

- в общих выводах п. 6. соискатель пишет, что «Проведена стандартизация разработанных шипучих ЛФ индометацина с применением его ТД...». Следовало привести Спецификацию разработанных ЛФ. Отсутствует показатель «Остаточные органические растворители».

- соискателю надо более четко определиться, что он разрабатывал гранулят шипучий (таблицы 13 и 14), или ЛФ «Гранулы шипучие».

- в тексте встречаются неудачные выражения «Поиск оптимального давления прессования» и устаревшие термины «лекарств», «действующее вещество».

Указанные замечания не снижают значимости диссертационной работы, полученные результаты и выводы не подлежат сомнению.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Кошелевой Татьяны Михайловны на тему: «Разработка быстрорастворимых лекарственных препаратов, содержащих твёрдые дисперсии индометацина» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по разработке состава и технологии

получения быстрорастворимых лекарственных форм индометацина с применением его твердых дисперсий, проведению стандартизации полученных лекарственных форм, имеющей существенное значение для специальности: 14.04.01 – Технология получения лекарств, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Кошелева Татьяна Михайловна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности - 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Отзыв на диссертационную работу Кошелевой Татьяны Михайловны заслушан и утвержден на заседании опытно-технологического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» (ФГБНУ НИИ фармакологии имени В.В. Закусова), протокол № 4 от 18 мая 2021 г.

Отзыв подготовил:

Доктор фармацевтических наук  
(14.04.01 – технология получения лекарств),  
профессор, главный научный сотрудник  
лаборатории готовых лекарственных форм  
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»  
«18» мая 2021 г.

  
Алексеев Константин Викторович

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»,  
125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8, тел.: +7 (495) 601-23-02, e-mail:  
zakusovpharm@mail.ru

Подпись Алексева Константина Викторовича заверяю

Ученый секретарь

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

кандидат биологических наук



  
Крайнева Валентина Александровна